

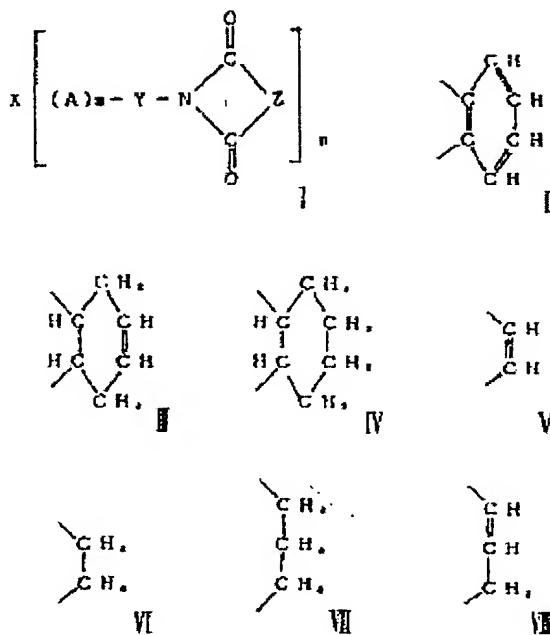
CROSSLINKED CHITOSAN

Patent number: JP2180903
 Publication date: 1990-07-13
 Inventor: MAEKAWA MASAMI; DOI HIROSHI
 Applicant: NIPPON OILS & FATS CO LTD
 Classification:
 - international: A61K7/00; A61L27/00; C07D207/46; C08B37/08
 - european:
 Application number: JP19880335055 19881229
 Priority number(s): JP19880335055 19881229

Report a data error here

Abstract of JP2180903

PURPOSE: To obtain a crosslinked chitosan improved in flexibility and heat resistance by crosslinking chitosan by reaction with a specified N- hydroxyimidoester compound.
CONSTITUTION: 1-10wt.% chitosan (a) of a degree of deacetylation of chitin of 40-100% is dissolved in a dilute aqueous solution whose acidity is adjusted to a pH of 4-5 with, e.g. hydrochloric acid. An N-hydroxyimidoester compound (b) of formula I (wherein X is a residue of a 2-6C compound of 2-6 OH groups; A is an oxyethylene or the like; Y is a residue of a dibasic acid such as oxalic acid; Z is a group selected from among groups of formulas II-VIII and partially substituted derivatives thereof; m is 1-500; and n is 2-6) is mixed with the above solution in an (a) to (b) ratio by weight of 100/(1-50), and the mixture is agitated at 20-30 deg.C for about 5min at 1000-2000rpm and left standing at 40-60 deg.C for 2-3hr.



Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

BEST AVAILABLE COPY

⑫ 公開特許公報(A) 平2-180903

⑤ Int. Cl.⁵

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 平成2年(1990)7月13日

C 08 B 37/08
// A 61 K 7/00
A 61 L 27/00
C 07 D 207/46

A 7330-4C
J 7306-4C
C 6971-4C

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全7頁)

⑭ 発明の名称 架橋キトサン

⑮ 特 願 昭63-335055

⑯ 出 願 昭63(1988)12月29日

⑰ 発 明 者 前 川 正 己 兵庫県西宮市池開町9-2-301

⑱ 発 明 者 土 井 浩 兵庫県宝塚市宝松苑13-9

⑲ 出 願 人 日本油脂株式会社 東京都千代田区有楽町1丁目10番1号

明 細 書

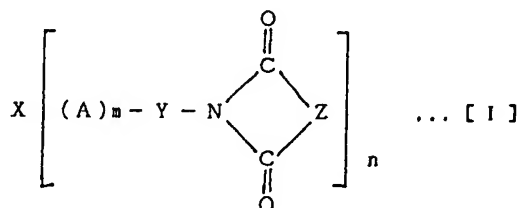
Zは

1. 発明の名称

架橋キトサン

2. 特許請求の範囲

1) キトサンと一般式【I】で表されるN-ヒドロキシイミドエステル化合物とを反応させて得られる架橋キトサン。



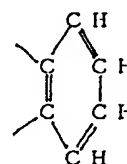
(ただし式中、

Xは炭素数が2～6で、2～6個の水酸基を持つ化合物の残基、

Aはオキシエチレン基、オキシプロピレン基およびオキシブチレン基から選ばれる、1種または2種以上の混合基、

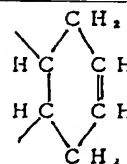
Yは二塩基酸残基、

(1) 式【II】



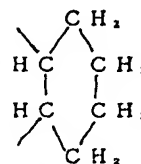
およびその部分置換体、

(2) 式【III】



およびその部分置換体、

(3) 式【IV】

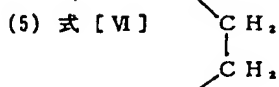


およびその部分置換体、

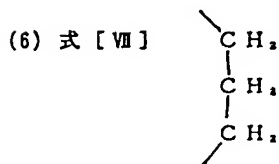
(4) 式【V】



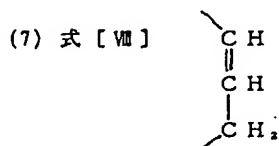
およびその部分置換体、



およびその部分置換体、



およびその部分置換体、ならびに



およびその部分置換体から選ばれる基、

m は 1 ~ 500、

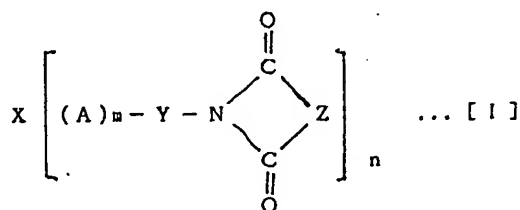
n は 2 ~ 6

しかしながら、キトサンは希酸以外には溶解しないこと、物理的性質としては剛直で柔軟性に欠けるなどのために、十分には有効利用されているとはいえないのが現状である。

本発明の目的は、前記のキトサンの利点をいかながら、柔軟性、熱や薬品などに対する安定性を持たせ、より広範囲に利用できる物質を提供することである。

〔課題を解決するための手段〕

本発明は、キトサンと一般式 [I] で表される N-ヒドロキシイミドエステル化合物とを反応させて得られる架橋キトサンである。



(ただし式中、

X は炭素数が 2 ~ 6 で、2 ~ 6 個の水酸基を持つ化合物の残基、

を示す。)

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は、キトサンと N-ヒドロキシイミドエステル化合物とを反応させて得られる架橋キトサンに関する。

〔従来の技術〕

キトサンはキチン（多くはかに等甲殻類の殻から採取されている）を脱アセチル化して得られる多糖類の一種で分子内に多くのアミノ基を持っている。

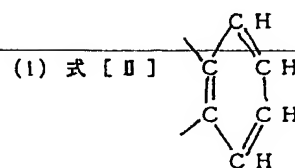
キトサンの性質としては、希酸の水溶液に溶解すること、生体適合性や生分解性に優れていること、保水性であること、低カロリーであることなどが知られている。これらの性質を利用して廃水処理におけるカチオン系凝集剤やろ過助剤としてすでに実用化されており、さらに人口皮膚などの医薬関連分野のほか、化粧品、食品などの分野にも幅広く検討が行われている。

〔発明が解決しようとする課題〕

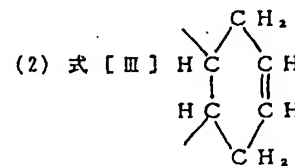
A はオキシエチレン基、オキシプロピレン基およびオキシブチレン基から選ばれる、1 種または 2 種以上の混合縮基、

Y は二塩基酸残基、

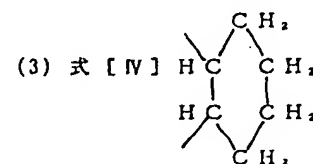
Z は



およびその部分置換体、

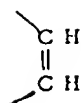


およびその部分置換体、



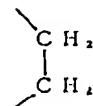
およびその部分置換体、

(4) 式 [V]



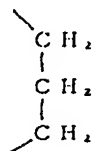
およびその部分置換体、

(5) 式 [VI]



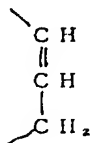
およびその部分置換体、

(6) 式 [VII]



およびその部分置換体、ならびに

(7) 式 [VIII]



およびその部分置換体から選ばれる基、

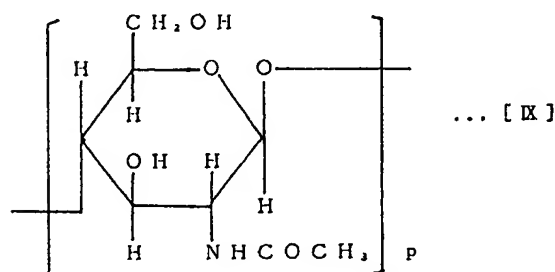
m は 1 ~ 500、

n は 2 ~ 6

を示す。)

本発明で使用されるキトサンはキチンの脱アセチル化体で、グルコサミンが β -1, 4 型に結合した多糖類 (1, 4)-2-アミノ-2デオキシ- β -D-グルコサミンである。

キチンは N-アセチル化 D-グルコサミンが β -1, 4 で結合したもので、一般式 [IX] で表される。



(式中、p は 10 ~ 500 である。)

キトサンとしては、キチンの脱アセチル化度が 40 ~ 100%、好ましくは 70 ~ 100% のものが使用できる。例えば、キトサン PSH [焼津水産 (株) 商品名、脱アセチル化度 85% 以上] などがある。

本発明で使用する N-ヒドロキシイミドエステル化合物は架橋剤として用いられるもので、上記の一般式 [I] でしめされる化合物 (以下、架橋剤と記す。) である。

一般式 [I] において、X は炭素数が 2 ~ 6 で、2 ~ 6 個の水酸基を持つ化合物、例えばエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリン、ジグリセリン、トリメチロールエタン、トリメチロールプロパン、ペンタエリトリール、エリトリール、ソルビトール、マンニトール、グルコース、マンノース、キシロース、ソルビタンなどから生ずるアルコール残基であり、n はこれらのアルコールの水酸基に対応して、2 ~ 6 の値を示す。

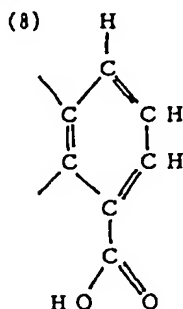
A はオキシエチレン基、オキシプロピレン基、

オキシブチレン基からえられる 1 種または 2 種以上の混合基で、2 種以上のときはブロック状に付加していてもランダム状に付加していてもよく、m はその平均付加モル数を示す。

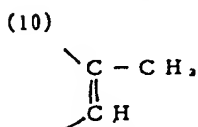
Y は二塩基酸、例えば、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、ピメリン酸、コルク酸、アゼライン酸、セバシン酸、ノナンジカルボン酸、デカンジカルボン酸、ウンデカンジカルボン酸、イソコハク酸、メチルコハク酸、エチルマロン酸、ジメチルマロン酸、リンゴ酸、タルトロン酸、マレイン酸、フマル酸、オキサリ酢酸、酒石酸、メソシュウ酸、アセトンジカルボン酸、シトラコン酸、メサコン酸、イタコン酸、フタル酸、イソフタル酸、テレフタル酸、ホモフタル酸、ヘキサヒドロフタル酸、テトラヒドロフタル酸、ジヒドロフタル酸、o-フェニレン二酢酸、m-フェニレン二酢酸、p-フェニレン二酢酸、o-フェニレン酢酸- β -プロピオン酸、ナフタレン-2, 3-ジカルボン酸、ナフタレン-1, 2-ジカルボン酸、ナフタレン-1, 8-ジ

カルボン酸、ジフェン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、 α -ケトグルタル酸、 α -オキシグルタル酸、などの二塩基酸の残基を示す。

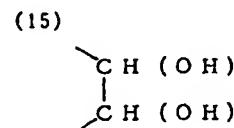
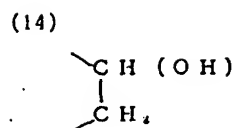
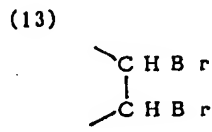
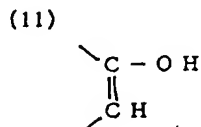
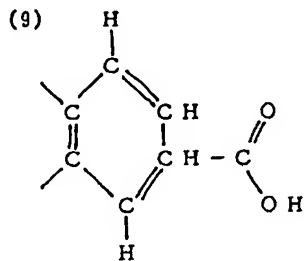
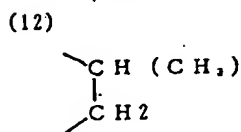
Zは前記式【II】～【VIII】の構造の外、その部分置換体として、例えば 式【II】の場合、



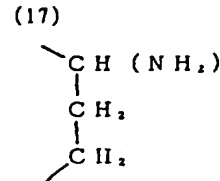
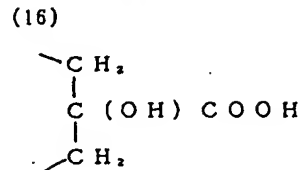
式【V】の場合、



式【VI】の場合、

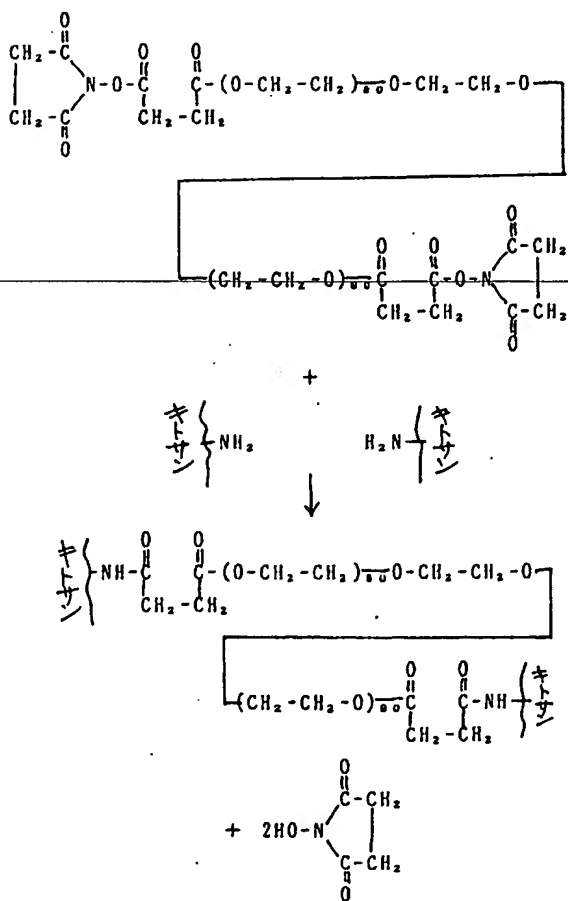


式【VII】の場合、



などの構造を含むものである。

以上の各構造から成る一般式【I】の架橋剤は、キトサンのアミノ基と特異的に反応する際、N-ヒドロキシイミドを遊離するとともにキトサンのアミノ基と反応して付加生成物を作るので、下記例に示すようにキトサンのアミノ基に対して架橋剤として働き、常温、水溶液中で架橋反応を行い、キトサンを高分子化してゲルを形成する。



上記の反応において、Xがエチレングリコール、プロピレングリコールなどのジオールから生じるアルコール残基の場合、nは2であって、架橋剤は2官能と成り、比較的柔らかいゲルを形成する。またXがペンタエリトリールまたはソルビトールなどのポリオールから生ずるアルコール残基の場合には、nは4または6であって架橋剤は多官能と成り、これらによってゲルを作る場合、架橋密度の高い剛直なゲルを形成する。

またAがオキシエチレン基の場合には、オキシプロピレン基、オキシブチレン基の場合より架橋剤の親水性は大きく、オキシエチレン基とオキシプロピレン基もしくはオキシエチレン基とオキシブチレン基、さらにオキシエチレン基とオキシプロピレン基とオキシブチレン基の共重合体の場合、親水性の程度はそれぞれの成分の比率によって代るので、これによって架橋キトサンの親水性の度を調整することができる。

mは1～500の範囲を取り得るが、mが小さいほど、架橋剤の単位重量当たりの架橋密度は高

くなるため、架橋キトサンは剛直なゲルとなりやすく、かつ架橋剤の親水性は小さくなる。mが500を越えると、架橋剤の単位重量当たりの架橋密度が低くなり過ぎ、架橋剤としての作用が著しく小さくなって実用に適さない。

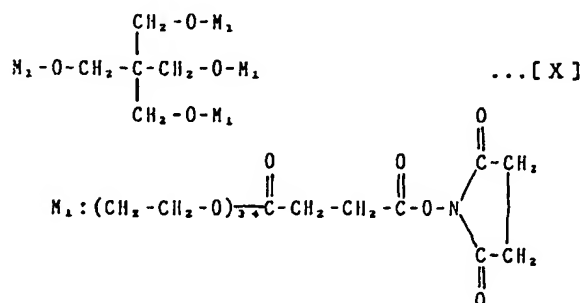
なおYを残基とする二塩基酸は、アルコールのオキシアルキレン付加物および酸イミドとのエステル化の容易さなどから任意に選択される。

また酸イミドとしては、Zの部分構造が一般式〔II〕およびその部分置換体であるフタルイミド、一般式〔V〕およびその部分置換体であるマレイイミド、ならびに一般式〔VI〕およびその部分置換体であるスクシンイミドが工業的に製造し易く、かつ安価であるので望ましい。

本発明の架橋キトサンは、キトサンの希酸水溶液に架橋剤を加えて十分に混合することにより得られる。

キトサンの希酸水溶液は塩酸、酢酸、硫酸などで、pH4～5に調整した水溶液、にキトサンを1～10重量%を加え、十分に攪拌して溶解させ

これに式〔X〕で示される架橋剤、P-6000〔日本油脂（株）商品名、白色粉末、分子量：7000、pH：3.5、水分：0.44%、元素分析値（理論値）：C 53.1% (53.4%), H 8.9% (8.5%), N 0.7% (0.8%)〕をキトサン／架橋剤を3/0.1, 3/0.2, 3/0.4および3/0.8重量比でそれぞれ混合し、デスパーを用いて1000rpm, 5分間攪拌したのち、ポリエチレン容器（15X30X1cm）に流し込み、40℃にて3時間反応させて、乾燥膜厚が35μmの皮膜を得た。この皮膜を試験片とした。



実施例 2

実施例 1 と同様にして、5%キトサン水溶液を

る。

キトサンと架橋剤との混合割合は100:1～50重量比である。反応は約20～30℃の温度で、デスパーで1000～2000rpm, 5分間程度混合した後、40～60℃で2～3時間静置する。

〔発明の効果〕

本発明で得られた架橋キトサンは、新規な高分子化合物であり、耐熱性および柔軟性に優れていて、人工皮膚など医薬関連分野への用途が期待される。

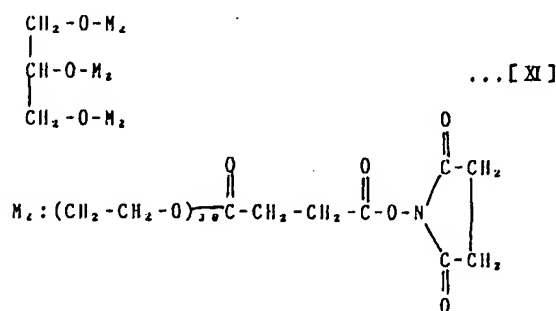
〔実施例〕

つぎに、実施例により、本発明を具体的に説明する。%は重量%を示す。

実施例 1

0.5%酢酸水溶液に、キトサンPSH〔焼津水産（株）商品名、白色粉末、平均分子量：10000、元素分析値（理論値）：C 43.8% (45.0%), H 6.3% (6.8%), N 8.8% (8.5%)〕を加え、5%水溶液を調整した。

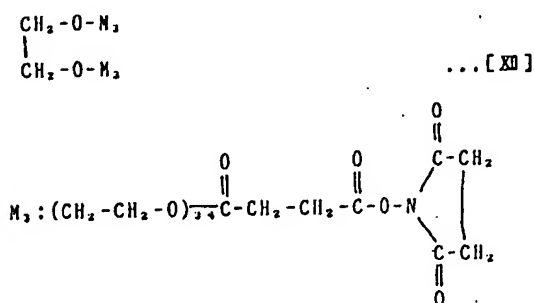
調整し、式〔XI〕で示される架橋剤、G-4970〔日本油脂（株）商品名、白色粉末、分子量：5700、pH：3.8、水分：0.41%、元素分析値（理論値）：C 52.9% (53.4%), H 8.3% (8.5%), N 0.8% (0.8%)〕をキトサン／架橋剤が3/0.1, 3/0.2, 3/0.4および3/0.8重量比となるようにそれぞれ混合し、実施例 1 と同様に皮膜試験片を作成した。



実施例 3

実施例 1 と同様にして、5%キトサン水溶液を調整し、式〔XII〕で示される架橋剤、AM-102〔日本油脂（株）商品名、白色粉末、分子量：3400、pH：3.6、水分：0.46%、元

素分析値(理論値):C 53.6%(53.4%),H 8.9%(8.5%),
N 0.8%(0.8%)] をキトサン/架橋剤が 3/0.1, 3/
0.2, 3/0.4および3/0.8重量比となるようにそれ
ぞれ混合し、実施例1と同様に皮膜試験片を作成
した。



比較例 1

実施例1と同様にして、5%キトサン水溶液
を調整し、ポリエチレン容器(15X30X1cm)
に流し込み、40℃、600~760mmHgで3
時間かけて揮発分を蒸発させ、乾燥膜厚が35μ
mの皮膜を得た。この皮膜を比較試験片とした。

上記で得た各試験片について、ゲル分率、破断
伸び率、抗張力および加熱減量の測定を行った。

結果を第1表および第2表に示す。また、実施例
1で得られた架橋キトサンの赤外線吸収スペクト
ル図を第1図に示す。

<試験方法>

ゲル分率: 各試験片5g をとり、0.5%酢酸
水溶液 100mlを加え、ホモキサーを用いて20
℃で2時間混合して溶解させた。その後、この溶
解液をろ紙でろ過し、その残さを40℃3時間乾
燥させてから残さの重量を測定し、試験片重量に
対する残さ重量の割合を%で表した。

引張り試験: 各試験片を80X10mmの大きさに切
り、引張り試験機[ストログラフW 東洋精器(株)
製]を用いて破断伸び率と抗張力とを測定した。
なお、室温20℃の室内においておこない引張り
速度は5mm/分である。

加熱減量: 各試験片10mgをとり、Curie
Point Pyrolyser[日本分析工業(株)製]を用いて
測定した。昇温速度は10℃/分、温度範囲は2
5~600℃とし、加熱減量を%で表した。

第1表

	混合重量比 (キトサン/架橋剤)	ゲル分率 (%)	破断伸び率 (%)	抗張力 (Kg.f/cm ²)
実施例 1 (キトサン/P-6000)	3 / 0.1	ろ過不能	8	9.7
	3 / 0.2	71.5	15.3	9.7
	3 / 0.4	89.2	20	7.4
	3 / 0.8	94.6	27	6.8
実施例 2 (キトサン/G-4970)	3 / 0.1	ろ過不能	6	9.4
	3 / 0.2	ろ過不能	10.1	8.4
	3 / 0.4	90.3	15.1	7.2
	3 / 0.8	95.3	21	7.0
実施例 3 (キトサン/AM-102)	3 / 0.1	ろ過不能	6	9.2
	3 / 0.2	ろ過不能	8.5	8.9
	3 / 0.4	90.1	15	7.5
	3 / 0.8	90.3	18	6.9
比較例 1 (キトサン)	3 / 0	ゼロ	2.1	10.4

第2表

	混合重量比 (キトサン/架橋剤)	各温度における加熱減量 (%)						
		25℃	100	200	300	400	500	600
実施例 1 (キトサン/P-6000)	3 / 0.1	0	11.8	15.6	51	61	74.8	96.5
	3 / 0.2	0	11	14	47.5	60	77	88
	3 / 0.4	0	13	16	47	59	72	96
	3 / 0.8	0	14.5	17	46	57	68.5	94.5
実施例 2 (キトサン/G-4970)	3 / 0.1	0	11	16	50	60	77.5	98.5
	3 / 0.2	0	11	14	47	60	75	97
	3 / 0.4	0	14	17	50	61	73	98.2
	3 / 0.8	0	12	15	46	59	72	96.5
実施例 3 (キトサン/AM-102)	3 / 0.1	0	12	16.5	48	61	76.5	97.5
	3 / 0.2	0	11	14	47.5	60.5	77.5	95
	3 / 0.4	0	10	13	46	59	75	95.5
	3 / 0.8	0	14.5	17	46	57	68.5	94.5
比較例 1 (キトサン)	3 / 0	0	10	14.5	71	76	85	98

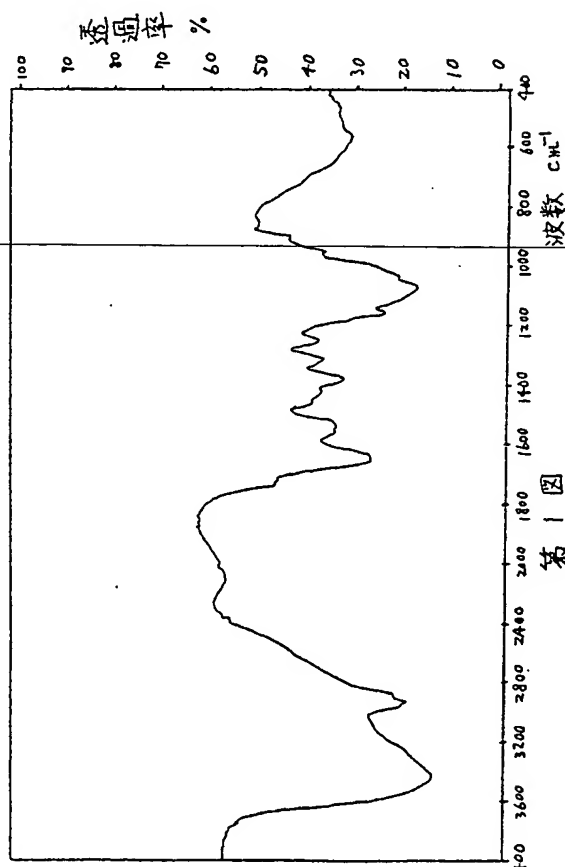
第1表から明らかなように、比較例1のキトサンは希酸水溶液に溶解しゲル分率がゼロ%であるのに対し、実施例で得られた架橋キトサンはもはや希酸には溶解せず、高いゲル分率を示した。また、破断伸び率においても、架橋キトサンはキトサンに比較して高い値を示した。

加熱減量においては、第2表で見られるように、特に300℃付近で両者の差異が明らかである。すなわちキトサンは200～300℃で熱分解と思われる変化が顕著であるが、架橋キトサンは熱の影響をより受けにくいことが認められた。

以上のことからキトサンと架橋剤とを反応させてえられた架橋キトサンは、もはや希酸水溶液には溶解しない三次元の高分子化合物であり、柔軟性のある皮膜である。

4. 図面の簡単な説明

第1図は、実施例1で得られたキトサン/P-6000=3/0.4(重量比)の架橋キトサンの赤外線吸収スペクトル図である。



第1図